

Epidemiologia e Serviços de Saúde



This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons

Attribution License. Fonte: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2237-](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2237-96222014000100021&lng=en&nrm=iso)

96222014000100021&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 14 maio 2018.

REFERÊNCIA

CAMPAGNA, Aide de Souza et al. Tendência da mortalidade por causas relacionadas à influenza em idosos no Brasil e evidências de plausibilidade de impacto da vacinação, 1992-2005. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, Brasília, v. 23, n. 1, p. 21-31, jan./mar. 2014. Disponível em:

<[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2237-](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2237-96222014000100021&lng=en&nrm=iso)

96222014000100021&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 14 maio 2018. doi:

<http://dx.doi.org/10.5123/S1679-49742014000100003>.

Tendência da mortalidade por causas relacionadas à influenza em idosos no Brasil e evidências de plausibilidade de impacto da vacinação, 1992-2005*

doi: 10.5123/S1679-49742014000100003

Trends of influenza-related mortality in the elderly in Brazil and evidence of the plausibility of the impact of vaccination, 1992-2005

Aide de Souza Campagna

Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde, Brasília-DF, Brasil

Elisabeth Carmen Duarte

Área de Medicina Social, Universidade de Brasília, Brasília-DF, Brasil

Luciane Zappelini Daufenbach

Hospital das Forças Armadas, Ministério da Defesa, Brasília-DF, Brasil

Inês Dourado

Instituto de Saúde Coletiva, Universidade Federal da Bahia, Salvador-BA, Brasil

Resumo

Objetivo: descrever a tendência da mortalidade por doenças respiratórias relacionadas à influenza em idosos comparando os períodos anterior e posterior às campanhas anuais de vacinação contra influenza. **Métodos:** estudo ecológico de séries temporais utilizando dados do Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) sobre os óbitos de idosos ocorridos no período de 1992 a 2005, tendo por causa básica pneumonias, influenza, bronquites e obstrução crônica das vias respiratórias; análise realizada mediante regressão linear, ajustando a tendência histórica e a sazonalidade. **Resultados:** identificou-se redução estatisticamente significativa das taxas específicas de mortalidade no período posterior à implantação das campanhas de vacinação de idosos no Brasil e suas regiões Sul, Sudeste e Centro-Oeste, bem como de todos os subgrupos etários estudados do país e sua região Sudeste. **Conclusão:** os resultados apontam evidências da plausibilidade de possível efeito protetor das campanhas de vacinação contra influenza na redução da mortalidade de idosos por doenças respiratórias.

Palavras-chave: Doenças Respiratórias; Vacinas contra Influenza; Imunização; Estudos de Séries Temporais.

Abstract

Objective: to describe trends in mortality from influenza-related respiratory diseases in the elderly comparing the periods before and after the annual influenza vaccination campaigns. **Methods:** a time-series ecological study using data from the Mortality Information System on deaths among the elderly between 1992 and 2005 where the underlying cause was: pneumonia, influenza, bronchitis and chronic airway obstruction. Analysis performed by linear regression adjusting the historical trend and seasonality. **Results:** we identified a statistically significant reduction of specific mortality rates in the period after vaccination campaign implementation among the elderly in Brazil as a whole and in the country's Southern, Southeastern and Midwestern regions, and in all age subgroups studied in Brazil and its Southeastern region. **Conclusion:** the results show evidence of the plausibility of a possible protective effect of influenza vaccination campaigns in reducing elderly mortality from respiratory diseases.

Key words: Respiratory Tract Diseases; Influenza Vaccines; Immunization; Time Series Studies.

* Artigo elaborado a partir da dissertação de Mestrado Profissional de Aide de Souza Campagna, defendida em 2008, junto ao Instituto de Saúde Coletiva da Universidade Federal da Bahia (ISC/UFBA), como parte da Rede de Formação de Recursos Humanos em Vigilância em Saúde da Secretaria de Vigilância em Saúde/Ministério da Saúde.

Endereço para correspondência:

Aide de Souza Campagna – Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Gestão da Vigilância em Saúde, Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, Sala 110, Brasília-DF, Brasil. CEP: 70058-900
E-mail: aide.campagna@saude.gov.br

Introdução

As infecções respiratórias agudas de etiologia viral têm se constituído em um dos principais problemas de Saúde Pública devido à elevada morbidade e mortalidade, particularmente entre as pessoas com 60 e mais anos de idade.¹⁻³ Entre os vários agentes responsáveis por essas infecções, destaca-se o vírus influenza, cuja distribuição global, elevada transmissibilidade e acometimento em pessoas de todas as faixas etárias ocasionam complicações graves entre os idosos e portadores de doenças crônicas, a despeito de sua evolução geralmente benigna nas pessoas adultas saudáveis.⁴

A vacinação contra a influenza tem sido uma das medidas de Saúde Pública recomendadas pela Organização Mundial da Saúde (OMS), adotada por um grande número de países para prevenir a gripe e suas complicações mais severas e, conseqüentemente, diminuir internações e óbitos por causas relacionadas à influenza. No Brasil, a partir de 1999, o Ministério da Saúde implantou a vacinação contra influenza para os grupos populacionais de maior risco, com o objetivo de prevenir complicações advindas das infecções causadas por esses vírus. Nesse primeiro ano de implantação, a campanha de vacinação foi direcionada a todas as pessoas com 65 e mais anos e, a partir do ano 2000, para todas as pessoas com 60 e mais anos de idade.

Os efeitos benéficos da vacinação contra influenza são amplamente reconhecidos da literatura científica. Estudos demonstram a importância da vacinação na redução da ocorrência de hospitalização e morte por infecção respiratória aguda na população idosa.⁵⁻⁸ No entanto, grande parte dos estudos existentes foi realizada em países com clima temperado e há poucos relatos sobre os efeitos da vacinação em países com clima tropical. Particularmente no Brasil, a maioria dos estudos sobre o tema utiliza como unidade geográfica um estado ou município, evidenciando uma lacuna nesse conhecimento para o conjunto do país.⁹⁻¹³

O presente estudo tem por objetivo descrever a tendência da mortalidade por doenças respiratórias relacionadas à influenza em idosos residentes no Brasil, entre os anos de 1992 a 2005, e comparar o comportamento das séries temporais no período anterior e posterior à intervenção das campanhas de vacinação contra influenza.

Métodos

Trata-se de um estudo ecológico misto, combinando a agregação dos dados no tempo – séries temporais – e em diversas localidades geográficas do Brasil – agregados territoriais.¹⁴ Foram selecionados todos os óbitos ocorridos em idosos – 60 e mais anos de idade –, notificados ao Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) e que apresentavam como causa básica as infecções respiratórias relacionadas à influenza, incluindo pneumonias, influenza, bronquites e obstrução crônica das vias respiratórias. Foram excluídos do estudo os óbitos classificados como ignorados devido à inconsistência dos dados referentes ao mês de ocorrência do óbito e ao sexo.

A vacinação contra a influenza tem sido uma das medidas de Saúde Pública recomendadas para prevenir a gripe e suas complicações mais severas e, conseqüentemente, diminuir internações e óbitos por causas relacionadas à influenza.

No período de 1992 a 1999, as estimativas da população idosa, por sexo e idade, foram calculadas pelo método de interpolação populacional entre as populações censitárias de 1991 e 2000, utilizando-se da planilha AGEINT, desenvolvida pelo Bureau of the Census e descrita em detalhe por Arriaga e colaboradores.¹⁵ Para o restante do período de análise, foi utilizada a população calculada pelo Censo Demográfico 2000 e as projeções populacionais de sua instituição responsável, a Fundação Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE).

Os dados foram analisados segundo as variáveis: mês; sexo; idade estratificada em três faixas (60 a 69, 70 a 79 e 80 e mais anos); e grandes regiões do país. Na construção da taxa de mortalidade para o período de 1992 a 1995, foi utilizada a 9ª Revisão da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID) com os códigos de diagnóstico de pneumonias (480-483, 485 e 486), influenza (487), bronquites (490 e 491) e obstrução das vias respiratórias (496); e para o período de 1996 a 2005, foi utilizada a 10ª Revisão da CID com os códigos de pneumonias (J12-J18 e J22), influenza

(J10 e J11), bronquites (J40, J41 e J42) e obstrução das vias respiratórias (J44).

A análise da tendência da mortalidade por causas relacionadas à influenza no Brasil foi realizada mediante o cálculo de taxas brutas de mortalidade, segundo sexo e faixas etárias. Em seguida, foi utilizada a técnica de médias móveis, centrada em três termos, para suavização das variações aleatórias apresentadas pelas séries temporais.¹⁶

Para avaliar o efeito independente das campanhas de vacinação na mortalidade por causas relacionadas à influenza na população de estudo, modelos robustos de regressão linear foram estimados considerando-se a dependência existente nas observações das séries temporais e corrigindo-se a magnitude da variância dos parâmetros estimados.¹⁷ Diferentes modelos de regressão linear, de segundo grau e de terceiro grau foram testados.¹⁸ A escolha do melhor modelo baseou-se na análise de ajuste do modelo escolhido, incluindo a significância estatística dos parâmetros estimados, o valor do coeficiente de determinação e a análise de resíduos.

Para essas análises, a taxa de mortalidade foi considerada como variável dependente (Y); e como variáveis independentes (Xi), a tendência histórica (ano do óbito), a sazonalidade (época do ano do óbito) e a campanha de vacinação (implantada ou não implantada). A variável 'sazonalidade' foi construída com três categorias: meses de janeiro a abril (referência); meses de maio a agosto; e meses de setembro a dezembro. A variável 'campanha de vacinação' foi assim categorizada: período de janeiro de 1992 a abril de 1999, quando a campanha de vacinação ainda não havia sido implantada no Brasil (referência); e período de maio de 1999 a dezembro de 2005, após sua implantação.

Para as análises dos dados, foram utilizados os *softwares* Microsoft Office Excel 2003 e STATA versão 8.1.¹⁹

O presente estudo foi realizado com dados administrativos e anônimos, obtidos das bases de dados do Ministério da Saúde. Esses dados foram utilizados somente para os objetivos deste estudo e as informações, elaboradas e apresentadas de forma coletiva, dispensando a apreciação da proposta por comitê de ética em pesquisa.

Resultados

No período de 1992 a 2005, foram notificados ao SIM 580.334 óbitos por doenças respiratórias relacio-

nadas à influenza (pneumonias, influenza, bronquites e obstrução crônica das vias respiratórias) entre indivíduos idosos com 60 e mais anos de idade no Brasil. Devido à inconsistência de dados, foram excluídos 383 (0,07%) óbitos, totalizando 579.951 óbitos na análise final (média de 41.400 óbitos por ano).

Observou-se um incremento da taxa de mortalidade pelas causas estudadas, com o aumento da idade para ambos os sexos e em todos os anos estudados. Em 2005, por exemplo, indivíduos do sexo masculino com 80 e mais anos de idade apresentaram um risco de morte cerca de dez vezes maior (156,6 por 10 mil homens) do que aqueles com idade entre 60 e 69 anos (15,1 por 10 mil homens). No grupo de mulheres com 80 e mais anos de idade, no ano de 2005, esse risco foi cerca de quatorze vezes maior (116,5 por 10 mil mulheres) do que para aquelas com idade de 60 a 69 anos (8,4 por 10 mil mulheres). Incrementos desse indicador ao longo do período (1992 a 2005) foram constatados, para ambos os sexos, em todas as faixas de idade estudadas, exceto para os indivíduos (homens e mulheres) de 60 a 69 anos de idade, em que se pode observar maior estabilidade (Figura 1).

Com relação à faixa etária de 60 a 69 anos, a taxa média anual de mortalidade pelas causas selecionadas no período do estudo oscilou entre 7,5 e 8,4 óbitos para cada 10 mil mulheres e em torno de 15 óbitos para cada 10 mil homens (Figura 1). A estimativa desse risco de morte para mulheres na faixa etária seguinte, de 70 a 79 anos, no mesmo período, apresentou leve tendência crescente, partindo de 23,8 óbitos por 10 mil no ano de 1992 para 27,7 óbitos por 10 mil mulheres no ano de 2005. Para os homens de 70 a 79 anos, essa variação foi também crescente, registrando 44,4 óbitos por 10 mil homens em 1992 e 49,6 óbitos por 10 mil homens em 2005. Nas faixas etárias de pessoas de 80 e mais anos, de ambos os sexos, foi possível constatar maior variação da mortalidade pelas causas selecionadas, com marcada tendência de crescimento, especialmente após o ano 2000 (Figura 1).

Homens idosos dos grupos etários de 60 a 69 e de 70 a 79 anos apresentaram, em média, um risco 80 a 90% maior de morte pelas causas selecionadas do que as mulheres nas mesmas faixas de idade (Figura 1).

Uma vez que o maior efeito da campanha de vacinação é esperado nos três a cinco meses subsequentes a ela, realizou-se uma análise considerando os diferenciais mensais do risco de morte por causas

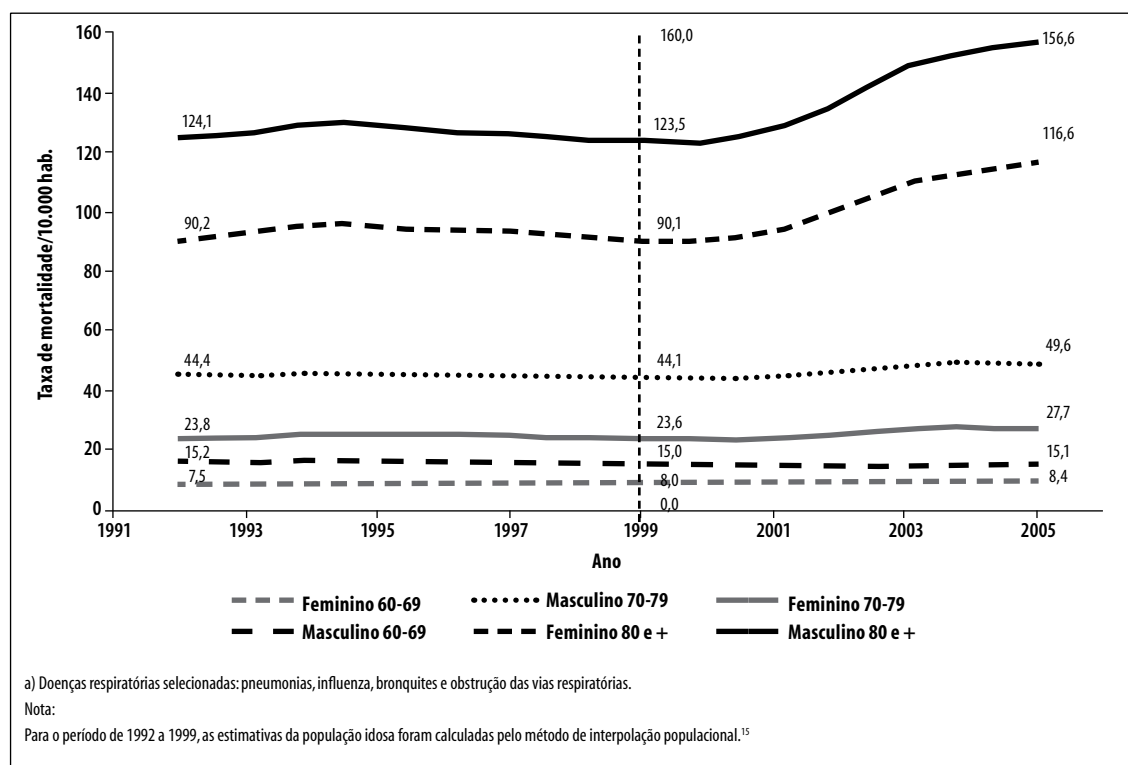


Figura 1 — Taxas brutas de mortalidade por doenças respiratórias selecionadas^a (por 10 mil habitantes), segundo sexo e grupos etários, 1992 a 2005

relacionadas à influenza na população de estudo, antes e depois da implantação das campanhas de vacinação, segundo as grandes regiões do país. Na Figura 2, o indicador apresentado é a diferença absoluta das taxas médias mensais de mortalidade entre o período anterior (1992-1998) e o período posterior (1999-2005) à implantação das campanhas de vacinação contra influenza no Brasil e suas grandes regiões. A análise desse indicador aponta uma variação negativa, mostrando redução das taxas médias mensais no período 1999-2005, entre os meses de junho e julho – para o Brasil e a região Sudeste –, e entre os meses de maio e agosto – para a região Sul. Nos demais meses do mesmo período (1999-2005), esse indicador apresentou variação positiva para o Brasil e regiões Sul e Sudeste, indicando incremento das taxas médias mensais de mortalidade nos meses do início e do final dos anos, o que coincide com as tendências de incrementos médios anuais apresentadas na Figura 1.

Nas demais regiões (Norte, Nordeste e Centro-Oeste), houve variação positiva do indicador analisado ao longo de todos os meses do ano, mostrando que

no período de 1999 a 2005, as taxas médias mensais de mortalidade pelas causas estudadas foram, em geral, superiores às do período de 1992 a 1998. Nas regiões Norte e Nordeste, as taxas médias mensais de mortalidade dos idosos pelas mesmas causas foram constantemente superiores no período de 1999 a 2005, quando comparadas àquelas observadas no período de 1992 a 1998. Esse indicador apresenta apenas pequenas oscilações, inclusive nos meses quando seria esperado maior efeito das campanhas de vacinação. Isso resulta em uma variação mensal positiva do indicador para todos os meses analisados. Na região Centro-Oeste, um incremento marcadamente menor do indicador pode ser notado para os meses posteriores à administração da vacinação (maio-agosto) no período de 1999 a 2005, quando comparado ao período de 1992 a 1998, apesar de variação negativa não ter sido notada (Figura 2).

Na análise do efeito da vacinação sobre a taxa de mortalidade por causas relacionadas à influenza entre idosos no Brasil e grandes regiões, independentemente das tendências históricas (definida pela variável 'ano')

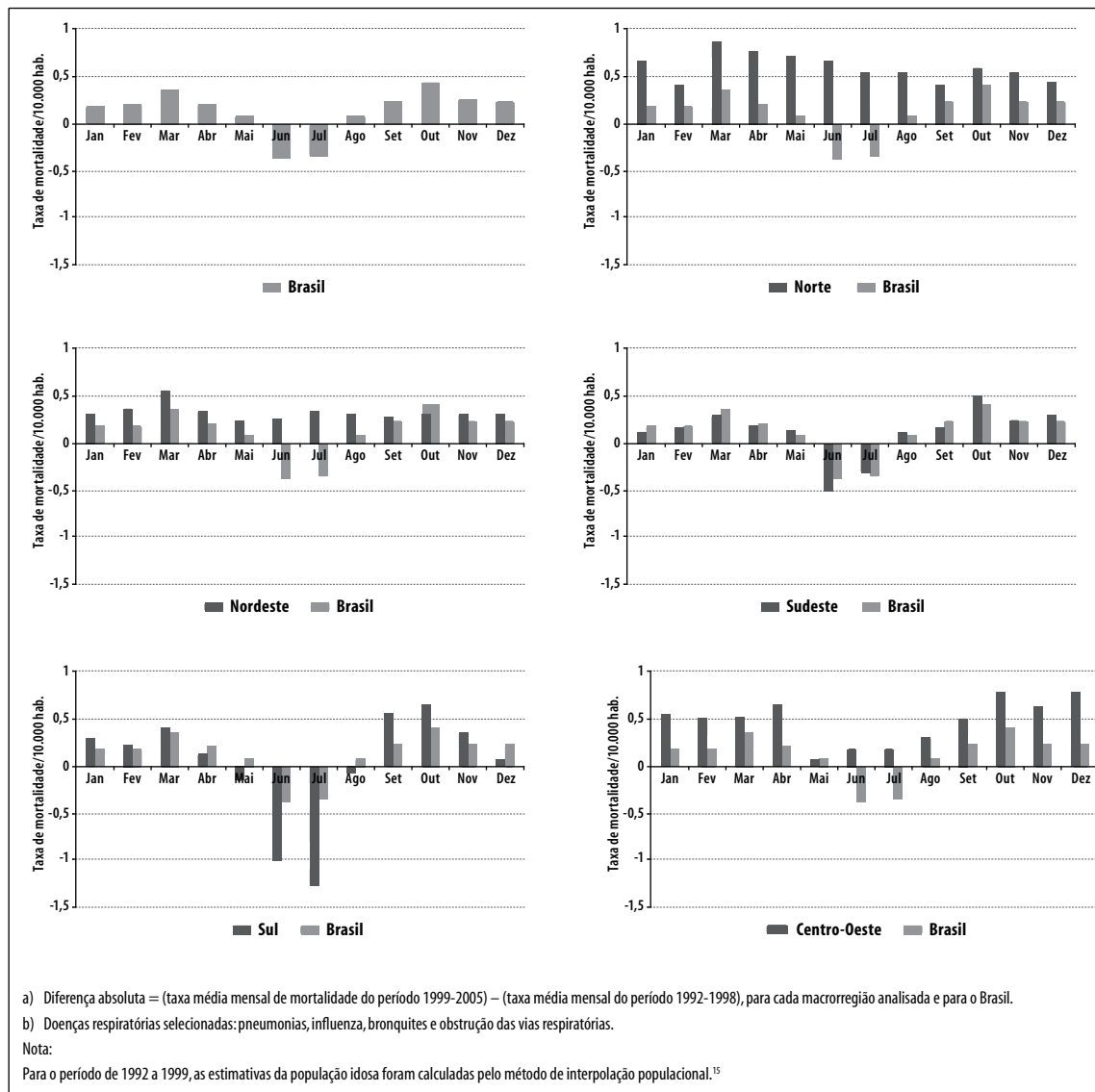


Figura 2 – Diferença absoluta^a das taxas médias mensais de mortalidade por doenças respiratórias selecionadas^b (por 10 mil habitantes) em idosos (60 e mais anos de idade), segundo as macrorregiões e o país, 1992 a 2005

e da sazonalidade, foram utilizados vários procedimentos de análises de regressão multivariada. O modelo de regressão linear foi o que melhor ajuste apresentou aos dados analisados, com aderência adequada aos pressupostos estabelecidos pelo modelo, em todas as análises da tendência da mortalidade realizadas.

No Brasil, para todas as faixas de idade, podem ser notadas tendências históricas de incremento estatisticamente significativo das taxas de mortalidade por causas selecionadas relacionadas à influenza entre

idosos, no período de análise (1992-2005); exceto para o grupo etário de 60-69 anos, em que o incremento identificado não foi estatisticamente significativo (Tabela 1). Por exemplo, a cada ano, para o grupo de idade de 80 e mais anos, foi observado um incremento médio mensal de 0,245 óbitos por 10 mil idosos, ainda que ajustado o efeito da sazonalidade e das campanhas de vacinação no Brasil.

Observou-se marcada sazonalidade das taxas de mortalidade por causas relacionadas à influenza em

Tabela 1 — Parâmetros estimados pelos modelos de regressão linear relativos à associação entre taxa de mortalidade por causas relacionadas à influenza e variáveis selecionadas, segundo grupos de idade, 1992 a 2005 (N=168)^a

Modelo/variável idade (em anos)	β^b	IC _{95%} ^c	P (teste t)	R ² (modelo)	P (teste f) (modelo)
60 a 69					
I Ano	-0,005	(-0,011 a 0,002)	0,174	0,008	0,173
II Ano	-0,005	(-0,010 a 0,001)	0,087	0,497	<0,001
Sazonalidade ^d (1)	0,335	(0,272 a 0,397)	<0,001		
(2)	0,081	(0,043 a 0,119)	<0,001		
III Ano	0,008	(-0,002 a 0,019)	0,127	0,519	<0,001
Sazonalidade ^d (1)	0,344	(0,281 a 0,406)	<0,001		
(2)	0,090	(0,051 a 0,129)	<0,001		
Campanhas de vacinação ^e	-0,121	(-0,209 a -0,033)	0,007		
70 a 79					
I Ano	0,003	(-0,018 a 0,024)	0,771	0,004	0,771
II Ano	0,003	(-0,013 a 0,019)	0,695	0,518	<0,001
Sazonalidade ^d (1)	1,057	(0,868 a 1,245)	<0,001		
(2)	0,243	(0,127 a 0,360)	<0,001		
III Ano	0,043	(0,011 a 0,075)	0,009	0,540	<0,001
Sazonalidade ^d (1)	1,083	(0,894 a 1,272)	<0,001		
(2)	0,270	(0,149 a 0,390)	<0,001		
Campanhas de vacinação ^e	-0,373	(-0,645 a -0,101)	0,008		
80 e mais					
I Ano	0,087	(0,009 a 0,166)	0,029	0,025	0,029
II Ano	0,087	(0,029 a 0,145)	0,003	0,519	<0,001
Sazonalidade ^d (1)	3,591	(2,933 a 4,250)	<0,001		
(2)	0,635	(0,203 a 1,067)	0,004		
III Ano	0,245	(0,136 a 0,355)	<0,001	0,546	<0,001
Sazonalidade ^d (1)	3,697	(3,049 a 4,345)	<0,001		
(2)	0,740	(0,294 a 1,186)	0,001		
Campanhas de vacinação ^e	-1,477	(-2,387 a -0,567)	0,002		
TOTAL: 60 e mais					
I Ano	0,028	(0,009 a 0,047)	0,004	0,040	0,003
II Ano	0,028	(0,014 a 0,042)	<0,001	0,558	<0,001
Sazonalidade ^d (1)	0,932	(0,773 a 1,092)	<0,001		
(2)	0,197	(0,098 a 0,295)	<0,001		
III Ano	0,062	(0,035 a 0,089)	<0,001	0,578	<0,001
Sazonalidade ^d (1)	0,955	(0,795 a 1,115)	<0,001		
(2)	0,219	(0,116 a 0,322)	<0,001		
Campanhas de vacinação ^e	-0,318	(-0,545 a -0,091)	0,006		

a) Variável dependente = taxa bruta de mortalidade (por 10 mil idosos) segundo mês de ocorrência e ano; N=168; unidade de análise corresponde aos 12 meses dos 14 anos da série temporal de 1992 a 2005.

b) β : parâmetro beta do modelo

c) IC_{95%}: intervalo de confiança de 95%

d) Sazonalidade, variável discreta definida como (i) 0 = referência para janeiro a abril, (ii) 1 = referência para maio a agosto e (iii) 2 = referência para setembro a dezembro.

e) Campanhas de vacinação: variável discreta, binária, definida como (i) 0 = referência para o período de janeiro de 1992 a abril de 1999 e (ii) 1 = referência para o período de maio de 1999 a dezembro de 2005.

idosos, com incremento importante e estatisticamente significativo nos meses de maio a agosto ($p < 0,001$) e retorno da magnitude desse indicador nos meses de setembro a dezembro ($p = 0,083$) – aproximando-se da magnitude observada no início de cada ano (período de referência = janeiro a abril) (Tabela 1). Especialmente para o grupo de idosos de 80 e mais anos, nota-se um incremento médio mensal de 3,697 óbitos por 10 mil idosos no período de maio a agosto, ajustado o efeito da tendência temporal (ano) e das campanhas de vacinação, quando comparado ao período de referência de janeiro a abril.

O efeito das campanhas de vacinação foi analisado após ajuste, pelas tendências históricas (ano) e pela sazonalidade, das taxas de mortalidade por causas relacionadas à influenza no Brasil e grandes regiões, segundo grupos de idade (tabelas 1 e 2). No período posterior à introdução das campanhas de vacinação, observou-se uma redução estatisticamente significativa das taxas de mortalidade do Brasil e da região Sudeste, para todas as faixas etárias da população de estudo. Para o grupo de pessoas de 60 a 69 anos de idade, no Brasil e na região Sudeste, observou-se redução

média mensal de -0,121 e de -0,133 óbitos por 10 mil idosos, respectivamente, quando se comparou o período posterior ao período anterior à introdução das campanhas de vacinação. Essa redução – no Brasil e na região Sudeste – foi ainda mais acentuada na população de 70 a 79 anos (-0,373 e -0,521 óbitos por 10 mil idosos, respectivamente) e na população de 80 e mais anos de idade (-1,477 e -1,967 óbitos por 10 mil idosos, respectivamente).

Nas regiões Sul e Centro Oeste, também foram observadas, de forma consistente, reduções médias mensais das taxas de mortalidade no período posterior à introdução das campanhas de vacinação, para todas as faixas etárias analisadas. Além disso, em todos esses grupos, as reduções observadas foram estatisticamente significantes ($p < 0,05$), exceto para as faixas etárias de 70 a 79 anos na região Sul (parâmetro beta do modelo, $\beta = -0,604$; $p = 0,108$) e de 60 a 69 anos na região Centro-Oeste ($\beta = -0,087$; $p = 0,158$), onde as reduções identificadas não foram estatisticamente significativas.

Resultados discrepantes foram observados nas regiões Norte e Nordeste onde, apesar de notada

Tabela 2 – Efeito da vacinação contra influenza^a na taxa de mortalidade por causas relacionadas à influenza em idosos segundo grupos de idade, nas macrorregiões e no país, 1992 a 2005

Variável	Grupos de idade (em anos)			
	60-69 β^b (IC _{95%} ^c)	70-79 β^b (IC _{95%} ^c)	80 e mais β^b (IC _{95%} ^c)	60 e mais β^b (IC _{95%} ^c) ^v
BRASIL	-0,121 (-0,209 a -0,033) $p = 0,007$	-0,373 (-0,645 a -0,101) $p = 0,008$	-1,477 (-2,387 a -0,567) $p = 0,002$	-0,318 (-0,545 a -0,091) $p = 0,006$
Sudeste	-0,133 (-0,233 a -0,033) $p = 0,009$	-0,521 (-0,855 a -0,187) $p = 0,002$	-1,967 (-3,245 a -0,689) $p = 0,003$	-0,377 (-0,655 a -0,100) $p = 0,008$
Sul	-0,320 (-0,567 a -0,072) $p = 0,012$	-0,604 (-1,342 a 0,133) $p = 0,108$	-3,069 (-5,221 a -0,917) $p = 0,005$	-0,629 (-1,203 a -0,055) $p = 0,032$
Centro-Oeste	-0,087 (-0,207 a 0,034) $p = 0,158$	-0,729 (-1,179 a -0,279) $p = 0,002$	-2,081 (-3,548 a -0,615) $p = 0,006$	-0,435 (-0,734 a -0,137) $p = 0,005$
Norte	0,089 (0,007 a 0,171) $p = 0,034$	-0,203 (-0,454 a 0,048) $p = 0,113$	-1,113 (-1,933 a -0,294) $p = 0,008$	-0,118 (-0,282 a 0,047) $p = 0,160$
Nordeste	-0,008 (-0,042 a 0,025) $p = 0,623$	-0,051 (-0,149 a 0,047) $p = 0,306$	-0,297 (-0,679 a 0,084) $p = 0,126$	-0,056 (-0,146 a 0,033) $p = 0,213$

a) Regressão linear multivariada, ajustada pelas variáveis (i) tendência histórica e (ii) sazonalidade.

b) β : parâmetro beta do modelo

c) IC_{95%}: intervalo de confiança de 95%

Nota: unidade de análise = mês

redução das taxas de mortalidade após a introdução das campanhas de vacinação na grande maioria das idades estudadas, essa redução não foi estatisticamente significativa. Uma única exceção coube aos indivíduos de 80 e mais anos da região Norte, que apresentaram redução média mensal da taxa de mortalidade estatisticamente significativa, nessa idade (-1,113 óbitos por 10 mil idosos).

De maneira geral, destaca-se ainda o fato de existir um gradiente com maior redução das taxas de mortalidade no período posterior à introdução das campanhas de vacinação, na medida em que aumenta a faixa de idade da população analisada, para o Brasil e para todas as grandes regiões geográficas estudadas. Esse gradiente pode ser notado inclusive onde a significância estatística na redução desse indicador não pode ser notada, como foi o caso das regiões Norte e Nordeste.

Discussão

Este estudo identificou importante incremento da magnitude das taxas de mortalidade pelas causas selecionadas relacionadas à influenza no Brasil, acompanhando o aumento da faixa etária, para ambos os sexos e em todos os anos estudados. Também pode ser notado maior risco de morte entre os homens de todas as faixas etárias, quando comparado com o mesmo risco entre as mulheres. Observaram-se ainda, de forma geral, tendências temporais de incremento desse indicador no período de 1992 a 2005, para os brasileiros acima de 70 anos de idade. Este estudo reforça o conhecimento vigente de que existe marcada sazonalidade do risco de morte pelas causas selecionadas relacionadas à influenza, sendo os meses de maio a agosto os de maior ocorrência desse evento no Brasil.²⁰ No entanto, deve ser destacado o fato de as regiões Norte e Nordeste apresentarem padrões sazonais distintos desse indicador.

O estudo apresentou pelo menos quatro evidências a apontar para a plausibilidade de efeito protetor das campanhas de vacinação na redução das taxas de mortalidade pelas causas relacionadas à influenza entre os idosos, no período de 1992 a 2005, no Brasil e suas grandes regiões, a saber: (i) redução dessas taxas de mortalidade após início das campanhas de vacinação, nos meses coincidentes com aqueles quando se espera maior impacto da vacinação, especialmente nas regiões Sul e Sudeste; (ii) não redução

dessas taxas de mortalidade nos demais meses, quando deveria ser esperado impacto reduzido ou nulo para as campanhas de vacinação (e quando outros fatores externos não estudados poderiam estar atuando); (iii) redução estatisticamente significativa dessas taxas de mortalidade no período posterior à implantação das campanhas de vacinação entre os idosos do Brasil e suas regiões Sul, Sudeste e Centro-Oeste, ajustando-se a tendência histórica e a sazonalidade desses eventos; e (iv) redução estatisticamente significativa dessas taxas de mortalidade no período posterior à implantação das campanhas de vacinação em todos os grupos etários estudados para o Brasil e para a região Sudeste, e na grande maioria dos grupos etários estudados para as regiões Sul e Centro-Oeste, ajustando-se a tendência histórica e a sazonalidade desses eventos.

Esses resultados sugerem um efeito protetor da vacinação para o total da população idosa do Brasil e assemelham-se aos achados de estudos desenvolvidos em países de clima temperado.^{5,21-22} Também existem estudos brasileiros²³ a demonstrar uma redução de 26,3% na taxa de mortalidade por pneumonia e influenza na cidade de São Paulo-SP após a vacinação, comparativamente a um mesmo período de anos anterior à introdução da campanha, bem como uma significativa redução das taxas de mortalidade por doenças isquêmicas do coração em pessoas com 60 e mais anos de idade da região metropolitana de São Paulo-SP, no período pós-vacina.¹¹

Destaca-se a ausência de evidência do impacto das campanhas de vacinação contra a influenza nas regiões Norte e Nordeste, no período estudado. Porém, a interpretação desse achado deve levar em consideração outras explicações possíveis. Além dos aspectos metodológicos já citados, a identificação de baixa efetividade da vacinação em pessoas idosas pode estar associada à imunogenicidade da vacina, à suficiência da combinação antigênica entre a vacina e as cepas virais circulantes, ao estado de saúde do vacinado, à cobertura e homogeneidade da vacinação e aos fatores ambientais.^{10,24}

Em relação aos dados de coberturas vacinais contra a influenza por macrorregião, no período de 1999 a 2005, observa-se taxas relativamente homogêneas no país. A região Norte ultrapassou a meta preconizada pela OMS de vacinar 70% da população com 60 e mais anos de idade em todos os anos do período de 2000 a 2005, enquanto nas regiões Nordeste, Sul e Centro

Oeste, isso ocorreu a partir do ano de 2001, e na região Sudeste, somente a partir do ano de 2003.²⁵ Quanto à combinação antigênica entre a vacina disponibilizada nas campanhas anuais e as cepas virais circulantes, os dados coletados nas unidades sentinelas, no período de 2000 a 2005, após a devida caracterização antigênica, evidenciaram uma participação direta ou indireta de todos os subtipos virais na composição das vacinas utilizadas no Hemisfério Sul.²⁶

Quanto aos fatores ambientais, destaca-se a necessidade de coerência entre a sazonalidade esperada de uma macrorregião e o momento das campanhas de vacinação, precedendo os períodos de pico de transmissão. Essa inadequação pode ser uma explicação para a baixa efetividade vacinal, no caso específico das vacinas contra a influenza. O comportamento diferencial de sazonalidade nas taxas de mortalidade e hospitalizações por causas relacionadas à influenza entre os idosos nas regiões Norte e Nordeste, observado neste e em outros estudos, pode ser uma explicação biologicamente plausível para a baixa efetividade das campanhas de vacinação nessas regiões do Brasil, e que, portanto, merece ser melhor estudado.²⁷⁻²⁸

Ainda que um conjunto de evidências do presente estudo sobre o impacto positivo das campanhas de vacinação possa ser inferido para grande parte do território brasileiro, é importante destacar algumas limitações inerentes a sua opção metodológica. Trata-se de um estudo ecológico, com papel relevante na análise das tendências temporais e dos diferenciais regionais, com utilidade limitada para testar hipóteses etiológicas.²⁹ No contexto em que se apresentam as campanhas de vacinação contra influenza no Brasil desde 1999, com altas taxas de cobertura e universalidade de acesso, essa opção metodológica pareceu ser a mais adequada, além de seu excelente poder de generalização dos resultados (validade externa).

O efeito de possíveis erros classificatórios e confundimento residual também devem ser discutidos aqui. As causas de óbitos selecionadas, embora tenham sido usadas na literatura como causas associadas à influenza, podem incluir tanto causas realmente associadas ao vírus da influenza como causas associadas a outros vírus respiratórios, de frequente circulação, que

desencadeiam doenças semelhantes.^{9,30} A falta de diagnóstico etiológico específico da infecção por influenza e a dificuldade para notificação acurada de óbitos dela decorrentes impedem a seleção mais rigorosa de casos e limitam a prevenção de erro classificatório – mais provavelmente, um erro não diferencial (não associado ao status vacinal do paciente ou ao período pré ou pós-campanhas de vacinação), ao qual não se poderia responsabilizar pelos resultados estatisticamente significativos observados no presente estudo.

Foi considerada a série histórica de 1992 a 2005. Os autores optaram por não atualizar esses dados, uma vez que a inclusão do período a partir do ano 2009, com a ocorrência da pandemia de H1N1, implicaria a discussão de questões científicas que não são objeto do presente estudo.

Identificou-se redução das taxas de mortalidade por causas relacionadas à influenza no período posterior à implantação das campanhas de vacinação entre os idosos do Brasil e suas regiões Sul, Sudeste e Centro-Oeste. Esse achado, além de agregar evidências do efeito protetor da vacinação, permite levantar a hipótese de que os diferenciais de sazonalidade da incidência e mortalidade pelas causas selecionadas poderiam explicar a ausência de efeito das campanhas vacinais nas regiões Norte e Nordeste. O aprofundamento de futuros estudos sobre essa temática faz-se necessário, para o acúmulo de maiores evidências que subsidiem os tomadores de decisão na implantação de políticas públicas.

Contribuição dos autores

Campagna AS, Dourado I e Duarte EC participaram da concepção e delineamento do estudo

Campagna AS e Duarte EC participaram da análise e interpretação dos resultados, redação e revisão crítica do conteúdo.

Campagna AS, Daufenbach LZ, Duarte EC e Dourado I participaram da redação e revisão crítica do conteúdo, e aprovação da versão final do manuscrito.

Todos os autores aprovaram a versão final do manuscrito e declaram serem responsáveis por todos os aspectos do trabalho, garantindo sua precisão e integridade.

Referências

1. Barker WH. Excess pneumonia and influenza associated hospitalization during influenza epidemics in the United States, 1970-78. *Am J Public Health*. 1986 Jul;76(7):761-5.
2. Nicholson KG, Kent J, Hammersley V, Cancio E. Acute viral infections of upper respiratory tract in elderly people living in the community: comparative, prospective, population based study of disease burden. *BMJ*. 1997 Oct;315(7115):1060-4.
3. Upshur REG, Knight K, Goel V. Time-series analysis of the relation between influenza virus and hospital admissions of the elderly in Ontario, Canada, for pneumonia, chronic lung disease, and congestive heart failure. *Am J Epidemiol*. 1999 Jan;149(1):85-92.
4. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de Vigilância Epidemiológica. 6. ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2005.
5. Govaert TM, Thijs CT, Masurel N, Sprenger MJ, Dinart GJ, Knottnerus JA. The efficacy of influenza vaccination in elderly individuals: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *JAMA*. 1994 Dec;272(21):1661-5.
6. Nichol KL, Wuorenma J, Von Sternberg T. Benefits of influenza vaccination for low-, intermediate-, and high-risk senior citizens. *Arch Intern Med*. 1998 Sep;158(16):1769-76.
7. Nichol KL, Nordin J, Mullooly J, Lask R, Fillbrandt K, Iwane M. Influenza vaccination and reduction in hospitalizations for cardiac disease and stroke among the elderly. *N Engl J Med*. 2003 Apr;348(14):1322-32.
8. Patriarca PA, Weber JA, Parker RA, Hall WN, Kendal AP, Bregman DJ, et al. Efficacy of influenza vaccine in nursing homes. Reduction in illness and complications during an influenza A (H3N2) epidemic. *JAMA*. 1985 Feb;253(8):1136-9.
9. Donalisio MR, Francisco PMSB, Latorre MRDO. Tendência da mortalidade por doenças respiratórias em idosos antes e depois das campanhas de vacinação contra influenza no Estado de São Paulo-1980 a 2004. *Rev Bras Epidemiol*. 2006 mar;9(1):32-41.
10. Francisco PMSB, Donalísio MRC, Latorre MRDO. Impacto da vacinação contra influenza na mortalidade por doenças respiratórias em idosos. *Rev Saude Publica*. 2005 jan;39(1):75-81.
11. Mansur AP, Favarato D, Ramires JAF. Vacina contra o vírus da influenza e mortalidade por doenças cardiovasculares na cidade de São Paulo. *Arq Bras Cardiol*. 2009 out;93(4):395-9.
12. Ferrer ALM, Marcon SS, Santana RG. Morbidade hospitalar em idosos antes e após vacinação contra influenza no estado do Paraná. *Rev Latino-Am Enfermagem*. 2008 set-out;16(5):832-7.
13. Scoralick FM, Piazzolla LP, Pires LL, Neri C, Paula WK. Mortalidade por doenças respiratórias em idosos após campanhas vacinais contra influenza no Distrito Federal, Brasil, 1996-2009. *J Bras Pneumol*. 2013 mar-abr;39(2):198-204.
14. Morgenstern H. Ecologic studies in epidemiology: concepts, principles, and methods. *Annu Rev Public Health*. 1995 May;16:61-81.
15. Arriaga EE, Johnson PD, Jamison E. Population analysis with microcomputers: presentation of techniques: Bureau of the Census. United States; 1994. v. 1
16. Morettin PA, Toloi CM. Séries temporais. 2. ed. São Paulo: Atual; 1987.
17. Kleinbaum DG, Kupper LL, Muller KE. Residual analysis. In: *Applied regression analysis and other multivariable methods*. 2. ed. Company Boston; 1988. p. 185-96.
18. Latorre MRDO, Cardoso MRA. Análise de séries temporais em epidemiologia: uma introdução sobre aspectos metodológicos. *Rev Bras Epidemiol*. 2001 nov;4(3):145-52.
19. StataCorp. Stata statistical software: release 7.0. College station, TX: stata corporation; 2001.
20. Alonso WJ, Viboud C, Simonsen L, Hirano EW, Daufenbach LZ, Miller MA. Seasonality of influenza in Brazil: a traveling wave from the Amazon to the subtropics. *Am J Epidemiol*. 2007 Jun;165(12):1434-42.
21. Gross PA, Hermogenes AW, Sacks HD, Lau J, Levandowski RA. The efficacy of influenza vaccine in elderly persons: a meta-analysis and review of the literature. *Ann Intern Med*. 1995 Oct;123(7):518-27.
22. Nichol KL, Nordin JD, Mullooly J, Nelson DB, Mullooly PJ, Hak E. Effectiveness of influenza vaccine in the community-dwelling elderly. *N Engl J Med*. 2007 Oct;357(14):1373-81.

23. Antunes JLE, Waldman EA, Borrell C, Paiva TM. Effectiveness of influenza vaccination and its impact on health inequalities. *Int J Epidemiol*. 2007 Dec;36(6):1319-26.
24. Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, Brammer L, Cox N, Anderson LJ, et al. Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. *JAMA*. 2003 Jan;289(2):179-86.
25. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunizações-SI-PNI [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2007. [citado 2007 mar 20]. Disponível em: <http://www.datasus.saude.gov.br>
26. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Informe Técnico da Campanha Nacional de Vacinação do Idoso [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2006. [citado 2007 jan 21]. Disponível em: http://200.214.130.38/portal/arquivos/pdf/campanha_vacinacao_idoso.pdf
27. Daufenbach LZ, Carmo EH, Duarte EC, Campagna AS, Teles CAS. Morbidade hospitalar por causas relacionadas à influenza em idosos no Brasil, 1992 a 2006. *Epidemiol Serv Saude*. 2009 mar;18(1):29-44.
28. Gomes AA, Nunes MAP, Oliveira CCC, Lima SO. Doenças respiratórias por influenza e causas associadas em idosos de um município do Nordeste brasileiro. *Cad Saude Publica*. 2013 jan;29(1):117-22.
29. Almeida Filho N, Rouquayrol MZ. Elementos de Metodologia Epidemiológica. In: Rouquayrol MZ, Almeida Filho N. *Epidemiologia & Saúde*. 6. ed. Rio de Janeiro: Editora Médica e Científica; 2003. p. 149-77.
30. Donalísio MR. Política brasileira de vacinação contra a influenza e seu impacto sobre a saúde do idoso. *Cad Saude Publica*. 2007 mar;23(3):494-5.

Recebido em 07/10/2013
Aprovado em 30/01/2013